

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-286727
(P2002-286727A)

(43) 公開日 平成14年10月3日 (2002. 10. 3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	特許出願公開番号
G 0 1 N 35/04	Z C C	G 0 1 N 35/04	Z C C F 2 G 0 4 2
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	Λ 2 G 0 5 8
C 1 2 N 15/09		C 1 2 Q 1/68	Λ 4 B 0 2 4
C 1 2 Q 1/68		G 0 1 N 31/22	1 2 1 P 4 B 0 2 9
G 0 1 N 31/22	1 2 1	37/00	1 0 2 4 B 0 6 3

審査請求 未請求 請求項の数41 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-93267(P2001-93267)

(22) 出願日 平成13年3月28日 (2001. 3. 28)

(71) 出願人 000001007

キヤノン株式会社

東京都大田区下丸子3丁目30番2号

(72) 発明者 山本 伸子

東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤ
ノン株式会社内

(72) 発明者 吉井 裕人

東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤ
ノン株式会社内

(74) 代理人 100088328

弁理士 金田 暢之 (外2名)

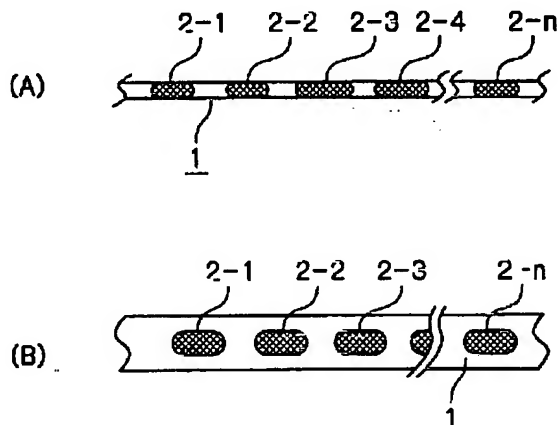
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プローブ担体、プローブ担体の製造方法及びそれに用いる装置

(57) 【要約】

【課題】 製造時や試料分析のための各種工程での取扱い性が向上し、製造コストの低減も可能であるDNAアレイなどのプローブ担体の新規な形態を提供すること。

【解決手段】 糸状、紐状、棒状などの長尺形状基体の軸方向に異なるプローブの固定領域を配置してプローブ担体を形成する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 基体上に標的物質と特異的に結合可能な異なるプローブが固定されたプローブ固定領域の2以上を有するプローブ担体において、該基体が長尺形状の基体であり、該基体の長手方向に前記2以上のプローブ固定領域が配置されていることを特徴とする長尺形状プローブ担体。

【請求項2】 前記長尺形状が、糸状、带状、紐状、管状または棒状である請求項1に記載の長尺形状プローブ担体。

【請求項3】 請求項1または2に記載の長尺形状プローブ担体を芯上に巻き取ってロール状としたプローブ担体ロール。

【請求項4】 プローブによる標的物質検出用のカセットであって、
筐体中に、

請求項1または2に記載の長尺形状プローブ担体を巻き出しリール上に巻き取ってロール状としたプローブ担体ロールの収納部と、

該巻き出しリールから送り出された長尺形状のプローブ担体を巻き取るための巻き取りリールと、

該プローブ担体ロールの収納部から該巻き取りリールまでのプローブ担体の移動経路中に設けた試料投入用の開口と、を有することを特徴とする標的物質検出用のカセット。

【請求項5】 標的物質と特異的に結合可能なプローブによる試料中の標的物質の検出方法において、
長尺形状の基体の長手方向に異なるプローブの固定領域を配置した長尺形状プローブ担体と試料とを接触させる工程と、
該試料と接触したプローブ固定領域における標的物質とプローブとの反応の有無を検出する工程と、を有することを特徴とする標的物質の検出方法。

【請求項6】 前記標的物質とプローブとの反応を検知手段により検知可能な信号として取り出し、該検知手段に対して前記試料と接触したプローブ固定領域を相対的に移動させて該信号の読取りを行う請求項5に記載の検出方法。

【請求項7】 前記長尺形状プローブ担体と試料との接触が、試料付与用の液体吐出装置を該長尺形状プローブ担体の長手方向に相対移動させて、該液体吐出装置から各プローブ固定領域に前記試料の溶液を吐出させて付与することで行われる請求項5または6に記載の検出方法。

【請求項8】 前記長尺形状プローブ担体が芯上に巻き取られたロールとして供給され、該ロールから送り出された長尺形状プローブ担体を前記試料の溶液と接触させる請求項7に記載の検出方法。

【請求項9】 前記長尺形状プローブ担体が、筐体中に、該長尺形状プローブ担体を巻き出しリール上に巻き

取ってロール状としたプローブ担体ロールの収納部と、該巻き出しリールから送り出された長尺形状のプローブ担体を巻き取るための巻き取りリールと、該プローブ担体ロールの収納部から該巻き取りリールまでのプローブ担体の移動経路中に設けた試料投入用の開口と、を有するカセットとして供給され、該試料投入用の開口を利用して前記試料の溶液を各プローブ固定領域に付与する請求項8に記載の検出方法。

【請求項10】 前記長尺形状が、糸状、带状、紐状、管状または棒状である請求項5～9のいずれかに記載の検出方法。

【請求項11】 標的物質と特異的に結合可能なプローブと試料中の標的物質との反応に基づく信号を検知して該反応の有無を検出するための検出装置において、
前記信号の検知手段と、

該検知手段に対して、長尺形状基体の長手方向に異なるプローブの固定領域を配置したプローブ担体に試料を接触させて得た測定用試料を該長手方向に相対移動させる移動手段と、を有することを特徴とする検出装置。

【請求項12】 前記移動手段が、測定用試料を、その先端から後端方向へ前記検知手段に対して順次移動させるものである請求項11に記載の検出装置。

【請求項13】 前記測定用試料が巻き出しリール上に巻き取られたロールの収納部と、該巻き出しリールから送り出された測定用試料を巻き取るための巻き取りリールと、該巻き取りリールの駆動手段と、該収納部と該巻き取りリールの間の該測定用試料の移動経路中に設けた前記検出手段による検知部とを有する請求項12に記載の検出装置。

【請求項14】 筐体中に、前記測定用試料を巻き出しリール上に巻き取ったロールの収納部と、該巻き出しリールから送り出された測定用試料を巻き取るための巻き取りリールと、該収納部から該巻き取りリールまでの測定用試料の移動経路中に設けた開口と、を有するカセットの装着部と、該装着部に装着されたカセットの巻き取りリールを駆動する駆動手段と、該開口を介して該駆動手段によって該移動経路中を移動する測定用試料のプローブ固定領域からの信号を検知可能な位置に前記検知手段を位置合させる位置合せ手段と、を有する請求項16に記載の検出装置。

【請求項15】 前記長尺形状が、糸状、带状、紐状、管状または棒状である請求項11～14のいずれかに記載の検出装置。

【請求項16】 標的物質と特異的に結合可能なプローブによる試料中の標的物質の検出方法において、

(1) 長尺形状の基体の長手方向に異なるプローブの固定領域を配置してプローブ担体を得る工程と、

(2) 該プローブ担体と試料とを接触させて測定用試料を得る工程と、

(3) 該測定用試料の各プローブ固定領域における標的

物質とプローブとの反応の有無を検出する工程と、を有することを特徴とする標的物質の検出方法。

【請求項17】 前記標的物質とプローブとの反応を検知手段によって検知可能な信号として取り出し、該読取り手段に対して前記試料と接触したプローブ固定領域を相対的に移動させて該信号の読取りを行う請求項16に記載の検出方法。

【請求項18】 前記プローブ担体と試料との接触が、試料付与用の液体吐出装置を該プローブ担体の長手方向に相対移動させて、該液体吐出装置から各プローブ固定領域に前記試料の溶液を吐出させて付与することで行われる請求項16または17に記載の検出方法。

【請求項19】 前記プローブ担体が芯上に巻き取られたロールとして供給され、該ロールから送り出された長尺形状プローブ担体を前記試料の溶液と接触させる請求項16～18のいずれかに記載の検出方法。

【請求項20】 前記プローブ担体が、筐体中に、該プローブ担体を巻き出しリール上に巻き取ってロール状としたプローブ担体ロールの収納部と、該巻き出しリールから送り出された長尺形状のプローブ担体を巻き取るための巻き取りリールと、該収納部から該巻き取りリールまでのプローブ担体の移動経路中に設けた試料投入用の開口と、を有するカセットとして供給され、該試料投入用の開口を利用して前記試料の溶液を各プローブ固定領域に付与する請求項19に記載の検出方法。

【請求項21】 前記カセットが、前記プローブ担体の移動経路の前記試料投入用の開口と前記巻き取りリールとの間に前記信号の検知に用いられる開口を有し、該開口を用いて前記信号の検知を行う請求項20記載の検出方法。

【請求項22】 前記長尺形状が、糸状、帯状、紐状、管状または棒状である請求項16～21のいずれかに記載の検出方法。

【請求項23】 標的物質と特異的に結合可能なプローブと試料中の標的物質との反応に基づく信号を検知して該反応の有無を検出するための検出装置において、基体上にプローブを固定したプローブ担体の調製するプローブ担体製造部と、該プローブ担体製造部で調製されたプローブ担体と試料を接触させて測定用試料を得る測定用試料製造部と、該測定用試料製造部で調製された測定用試料からのプローブと標的物質との反応に基づく信号を検知する検知部と、を有し、

該プローブ担体製造部が、プローブの溶液の付与手段と、長尺形状の基体の保持手段と、該付与手段を長尺形状の基体の長手方向に相対移動させる第1の移動手段と、を備え、

該検知部が、前記信号の検知手段と、該検知手段に対して、長尺形状基体の長手方向に異なるプローブの固定領域を配置したプローブ担体に試料を接触させて得た測定用試料を該長手方向に相対移動させる第2の移動手段

と、を備えることを特徴とする検出装置。

【請求項24】 前記第2の移動手段が、測定用試料を、その先端から後端方向へ前記検知手段に対して順次移動させるものである請求項23に記載の検出装置。

【請求項25】 前記長尺形状の基体を巻き出しリール上に巻き取って形成したロールの収納部と、該巻き出しリールから送り出された基体を巻き取るための巻き取りリールと、該巻き取りリールの駆動手段とを設け、該収納部から送り出された基体の該巻き取りリールでの巻き取り動作によって該基体を前記プローブ担体製造部、前記測定用試料製造部及び前記検知部を順次移動させるためのガイド機構とを有する請求項23に記載の検出装置。

【請求項26】 前記長尺形状が、糸状、帯状、紐状、管状または棒状である請求項23～25のいずれかに記載の検出装置。

【請求項27】 長尺形状の基体の長手方向に標的物質と特異的に結合可能な異なるプローブの固定領域を配置したプローブ担体の製造方法であって、

前記基体の先端から後端にプローブの溶液の付与手段を相対移動させて、前記配置に応じて異なるプローブの溶液を付与する工程と、

該プローブの溶液が付与された領域内のプローブを前記基体に固定する工程と、を有することを特徴とするプローブ担体の製造方法。

【請求項28】 前記基体を巻き出しリール上に巻き取って形成したロールとして提供し、該ロールから送り出された基体に対して前記付与手段を相対移動させて前記異なるプローブの溶液を付与する請求項27に記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項29】 前記基体に前記プローブが固定されて形成されたプローブ担体を巻き取りリールで巻き取ってロールとして供給する請求項28に記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項30】 前記長尺形状が、糸状、帯状、紐状、管状または棒状である請求項27～29のいずれかに記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項31】 前記プローブの溶液の付与手段は、該溶液を吐出するノズルを有し、該ノズルからの溶液の吐出が、熱エネルギー発生体から与えられた熱により行われる請求項27～30のいずれかに記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項32】 長尺形状の基体の長手方向に標的物質と特異的に結合可能な異なるプローブの固定領域を配置したプローブ担体の製造装置であって、

プローブ溶液の付与手段と、前記基体の先端から後端に該付与手段を相対移動させるための移動手段と、を有するプローブ担体の製造装置。

【請求項33】 前記基体を巻き出しリール上に巻き取って形成したロールの収納部を有し、前記移動手段によ

り該ロールから送り出された基体に対して前記付与手段が相対移動する請求項32に記載の製造装置。

【請求項34】 前記基体に前記プローブが固定されて形成されたプローブ担体を、所定の長さで切断して断片化する切断手段を有する請求項33に記載の製造装置。

【請求項35】 前記基体に前記プローブが固定されて形成されたプローブ担体を巻き取ってロールとして回収するための巻き取りリールと、該巻き取りリールの駆動手段とを有する請求項34に記載の製造装置。

【請求項36】 前記長尺形状が、糸状、帯状、紐状、管状または棒状である請求項32～35のいずれかに記載の製造装置。

【請求項37】 管状部材の内部に軸方向に標的物質と特異的に結合可能な異なるプローブが固定されたプローブ固定領域の2以上を配置したことを特徴とするプローブ担体。

【請求項38】 標的物質と特異的に結合可能なプローブによる標的物質の検出方法において、管状部材の内部の軸方向に異なるプローブが固定されたプローブ固定領域の2以上を配置したプローブ担体の一方の開口から他方の開口に試料を含む溶液を通して、各プローブ固定領域と該試料とを接触させる工程と、該試料と接触したプローブ固定領域における標的物質とプローブとの反応の有無を検出する工程と、を有することを特徴とする標的物質の検出方法。

【請求項39】 管状部材の内部の軸方向に標的物質と特異的に結合可能な異なるプローブが固定されたプローブ固定領域の2以上を配置したプローブ担体の製造方法であって、

板状部材に、前記プローブ固定領域の配置の形成に必要な複数種のプローブ溶液を前記プローブ固定領域の配置に応じて付着させる付着工程と、

該付着領域中のプローブを該板状部材に固定する固定化工程と各プローブが固定された板状部材を、管状体に成形し、前記プローブ固定領域の配置を該管状部材の内壁の軸方向に得る工程と、を有することを特徴とするプローブ担体の製造方法。

【請求項40】 標的物質と特異的に結合可能なプローブによる試料中の標的物質の検出方法において、内部の軸方向に異なるプローブの固定領域が配置された管状部材の管内に試料を含む液体を流して、該液体と各プローブの固定領域とを接触させて測定用試料を得る工程と、該測定用試料の各プローブ固定領域における標的物質とプローブとの反応の有無を検出する工程と、を有することを特徴とする標的物質の検出方法。

【請求項41】 前記標的物質とプローブとの反応を検知手段によって検知可能な信号として取り出し、該読取り手段に対して前記試料と接触したプローブ固定領域を相対的に移動させて該信号の読取りを行う請求項40に記載の検出方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、標的物質を検出するためのプローブを固定したプローブ担体、プローブ担体を用いた標的物質の検出方法及びそのための装置、ならびにプローブ担体の製造方法及びそのための装置に関する。

【0002】

【従来の技術】遺伝子DNAの塩基配列の解析、あるいは、同時に多項目に関し、高信頼性で遺伝子診断などを行う際、目的とする塩基配列を有するDNAを複数種のプローブを用いて選別することが必要となる。この選別作業に利用されるプローブ複数種を提供する手段として、DNAマイクロチップが注目を浴びている。また、薬剤等のハイスループット・スクリーニングやコンビナトリアル・ケミストリーにおいても、対象となるタンパク質や、薬物の溶液を多数（例えば、96種、384種、1536種）を並べ、秩序立ったスクリーニングを行うことが必要となる。その目的で多数種の薬剤を配列するための手法、その状態での自動化されたスクリーニング技術、専用の装置、一連のスクリーニング操作を制御し、また結果を統計的に処理するためのソフトウェア等も開発されてきている。

【0003】これら並列的なスクリーニング作業は、基本的に、評価すべき物質に対して、選別する手段となる既知のプローブを多数並べてなる、いわゆるプローブ・アレイを利用することで、同じ条件の下、プローブに対する作用、反応などの有無を検出するものである。一般的に、どのようなプローブに対する作用、反応を利用するかは予め決定されており、従って、ひとつのプローブ・アレイに搭載されるプローブ種は、例えば、塩基配列の異なる一群のDNAプローブなど、大きく区分すると一種類の物質である。すなわち、一群のプローブに利用される物質は、例えば、DNA、タンパク質、合成された化学物質（薬剤）などである。多くの場合、一群をなすプローブ複数種からなるプローブ・アレイを用いることが多いが、スクリーニング作業性によっては、プローブとして、同一の塩基配列を有するDNA、同一のアミノ酸配列を有するタンパク質、同一の化学物質を多数点並べ、アレイ状とした形態を利用することもあり得る。これらは主として薬剤スクリーニング等に用いられる。

【0004】一群をなすプローブ複数種からなるプローブ・アレイでは、具体的には、異なる塩基配列を有する一群のDNA、異なるアミノ酸配列を有する一群のタンパク質、あるいは異なる化学物質の一群について、その一群を構成する複数種を、所定の配列順序に従って、アレイ状に基板上などに配置する形態をとることが多い。なかでも、DNAプローブ・アレイは、遺伝子DNAの塩基配列の解析や、同時に、多項目について、信頼性の

高い遺伝子診断を行う際などに用いられる。

【0005】基板上にプローブ複数種をアレイ状に固定する一つの方法として、米国特許(USP)5,424,186号公報に記載される光分解性の保護基とフォトリソグラフィを用いた担体上でのDNAの逐次伸長反応により互いに異なる塩基配列を有するDNAプローブをアレイ状に作製する手法を挙げることができる。この手法を利用すると例えば1cm²当たり10000種類以上の配列が異なるDNAを搭載したDNAプローブ・アレイの製造も可能となる。なお、この手法では、逐次伸長反応によりDNAを合成する際、4種の塩基(A、T、C、G)毎に、それぞれ専用のフォトマスクを用いてフォトリソグラフィ工程をおこない、アレイの所定箇所に何れかの塩基を選択的に伸長させることで、所望の塩基配列を有する複数種のDNAを所定の配列で基板上に合成する。

【0006】前記の手法とは別な方法として、プローブ用のDNAを予め合成、精製し、場合によってはその塩基長を確認した上で、各DNAをマイクロディスペンサーのようなデバイスにより基板上に供給し、プローブ・アレイを製造する手法も提案されている。PCT公開公報WO95/35505号には、キャピラリーを用いて、DNAをメンブラン上へ供給する手法が記載されている。この手法を適用すると、原理的には、1cm²当たり1000個程度のDNAアレイの製造が可能である。基本的には、各プローブ毎に一本のキャピラリー状ディスペンサー・デバイスでプローブ溶液を基板上の所定位置へ供給し、その作業を繰り返すことで、プローブ・アレイを製造する手法である。

【0007】その他の手法として、基板上においてDNAの固相合成を行う際、各伸長段階毎に、インクジェット法により合成に必要な物質の溶液を基板上に供給する手法も提案されている。例えば、欧州特許公告公報EP 0703 825B1号には、DNAの固相合成において利用される、ヌクレオチドモノマー、ならびに、アクティベーターをそれぞれ別のピエゾ・ジェット・ノズルより供給することにより、それぞれ所定の塩基配列を有するDNA複数種を固相合成する方法が記載されている。このインクジェット法による供給(付与)は、上記キャピラリーを用いた溶液の供給(付与)に比べ、供給量の再現性など信頼性も高く、また、ノズルの構造も微細化が可能なものであり、プローブ・アレイの高密度化には適した特徴を有している。

【0008】また、特開平11-187900号公報には、プローブを含む液体をバブルジェットヘッドにより液滴として固相に付着させて、プローブを含むスポットを固相上に形成する方法が開示されている。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、製造時や試料分析のための各種工程での取扱い性が向上し、製造コストの低減も可能であるDNAアレイなどのプロ

ーブ担体の新規な形態を提供することにある。本発明の他の目的は、かかる新規な形態のプローブ担体の製造方法、それを用いた標的物質の方法及びそのための装置を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明にかかるプローブ担体は、基板上に標的物質と特異的に結合可能な異なるプローブが固定されたプローブ固定領域の2以上を有するプローブ担体において、該基体が長尺形状の基体であり、該基体の長手方向に前記2以上のプローブ固定領域が配置されていることを特徴とするものである。

【0011】本発明にかかる標的物質検出用のカセットは、標的物質と特異的に結合可能なプローブによる標的物質検出用のカセットであって、筐体中に、上記構成の長尺形状プローブ担体を巻き出しリール上に巻き取ってロール状としたプローブ担体ロールの収納部と、該巻き出しリールから送り出された長尺形状のプローブ担体を巻き取るための巻き取りリールと、該プローブ担体ロールの収納部から該巻き取りリールまでのプローブ担体の移動経路中に設けた試料投入用の開口と、を有することを特徴とするものである。

【0012】本発明にかかる標的物質の検出方法は、標的物質と特異的に結合可能なプローブによる試料中の標的物質の検出方法において、長尺形状の基体の長手方向に異なるプローブの固定領域を配置した長尺形状プローブ担体と試料とを接触させる工程と、該試料と接触したプローブ固定領域における標的物質とプローブとの反応の有無を検出する工程と、を有することを特徴とするものである。

【0013】本発明にかかるプローブと試料中の標的物質との反応の検出装置は、標的物質と特異的に結合可能なプローブと試料中の標的物質との反応に基づく信号を検知して該反応の有無を検出するための検出装置において、前記信号の検知手段と、該検知手段に対して、長尺形状基体の長手方向に異なるプローブの固定領域を配置したプローブ担体に試料を接触させて得た測定用試料を該長手方向に相対移動させる移動手段と、を有することを特徴とするものである。

【0014】本発明にかかる標的物質の検出方法の他の態様は、標的物質と特異的に結合可能なプローブによる試料中の標的物質の検出方法において、(1)長尺形状の基体の長手方向に異なるプローブの固定領域を配置してプローブ担体を得る工程と、(2)該プローブ担体と試料とを接触させて測定用試料を得る工程と、(3)該測定用試料の各プローブ固定領域における標的物質とプローブとの反応の有無を検出する工程と、を有することを特徴とする。

【0015】本発明にかかるプローブと試料中の標的物質との反応を検出するための検出装置は、標的物質と特異的に結合可能なプローブと試料中の標的物質との反応

に基づく信号を検知して該反応の有無を検出するための検出装置において、基体上にプローブを固定したプローブ担体の調製するプローブ担体製造部と、該プローブ担体製造部で調製されたプローブ担体と試料を接触させて測定用試料を得る測定用試料製造部と、該測定用試料製造部で調製された測定用試料からのプローブと標的物質との反応に基づく信号を検知する検知部と、を有し、該プローブ担体製造部が、プローブの溶液の付与手段と、長尺形状の基体の保持手段と、該付与手段を長尺形状の基体の長手方向に相対移動させる第1の移動手段と、を備え、該検知部が、前記信号の検知手段と、該検知手段に対して、長尺形状基体の長手方向に異なるプローブの固定領域を配置したプローブ担体に試料を接触させて得た測定用試料を該長手方向に相対移動させる第2の移動手段と、を備えることを特徴とする検出装置である。

【0016】本発明にかかるプローブ担体の製造装置は、長尺形状の基体の長手方向に標的物質と特異的に結合可能な異なるプローブの固定領域を配置したプローブ担体の製造方法であって、前記基体の先端から後端にプローブの溶液の付与手段を相対移動させて、前記配置に応じて異なるプローブの溶液を付与する工程と、該プローブの溶液が付与された領域内のプローブを前記基体に固定する工程と、を有することを特徴とするプローブ担体の製造方法である。

【0017】本発明にかかるプローブ担体の製造装置は、長尺形状の基体の長手方向に標的物質と特異的に結合可能な異なるプローブの固定領域を配置したプローブ担体の製造装置であって、プローブ溶液の付与手段と、前記基体の先端から後端に該付与手段を相対移動させるための移動手段と、を有するプローブ担体の製造装置である。

【0018】本発明にかかるプローブ担体の他の態様は、管状部材の内部に軸方向に異なるプローブが固定されたプローブ固定領域の2以上を配置したことを特徴とするプローブ担体である。

【0019】本発明にかかる試料中の標的物質のプローブによる検出方法の他の態様は、標的物質と特異的に結合可能なプローブによる標的物質の検出方法において、管状部材の内部の軸方向に異なるプローブが固定されたプローブ固定領域の2以上を配置したプローブ担体の一方の開口から他方の開口に試料を含む溶液を通して、各プローブ固定領域と該試料とを接触させる工程と、該試料と接触したプローブ固定領域における標的物質とプローブとの反応の有無を検出する工程と、を有することを特徴とする標的物質の検出方法である。

【0020】本発明にかかるプローブ担体の製造方法の他の態様は、管状部材の内部の軸方向に標的物質と特異的に結合可能な異なるプローブが固定されたプローブ固定領域の2以上を配置したプローブ担体の製造方法であって、板状部材に、前記プローブ固定領域の配置の形成

に必要な複数種のプローブ溶液を前記プローブ固定領域の配置に応じて付着させる付着工程と、該付着領域中のプローブを該板状部材に固定する固定化工程と各プローブが固定された板状部材を、管状体に成形し、前記プローブ固定領域の配置を該管状部材の内壁の軸方向に得る工程と、を有することを特徴とするプローブ担体の製造方法である。

【0021】本発明にかかる標的物質の検出方法の他の態様は、標的物質と特異的に結合可能なプローブによる試料中の標的物質の検出方法において、内部の軸方向に異なるプローブの固定領域が配置された管状部材の管内に試料を含む液体を流して、該液体と各プローブの固定領域とを接触させて測定用試料を得る工程と、該測定用試料の各プローブ固定領域における標的物質とプローブとの反応の有無を検出する工程と、を有することを特徴とする標的物質の検出方法である。

【0022】本発明によれば、製造や試料分析のための各種工程での取扱い性が向上し、製造コストの低減も可能であるDNAアレイなどのプローブ担体の新規な形態を提供することができる。更に、本発明によれば、この新規な形態のプローブ担体の製造方法、これを用いた標的物質の検出方法、さらにはこれらのための装置を提供することができる。

【0023】

【発明の実施の形態】本明細書において、担体上に固定されたプローブは、特定の標的物質に対して特異的に結合可能なものである。更に、このプローブには、特定の標的によって認識され得るオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチド、あるいはその他のポリマーなどが含まれる。用語「プローブ」は、個々のポリヌクレオチド分子などのプローブ機能を有する分子、および分散した位置に表面固定された同じ配列のポリヌクレオチドなどの同じプローブ機能を有する分子の集団の両方をいい、しばしばリガンドと呼ばれる分子も含まれる。また、プローブ及び標的は、しばしば交換可能に使用され、プローブは、リガンドー抗リガンド（レセプターと呼ぶこともある）対の一部として標的と結合し得るか、または結合するようになり得るものである。本発明におけるプローブ及び標的は、天然において見出されるような塩基、またはその類似物を含み得る。

【0024】また、担体上に支持されるプローブの一例としては、標的核酸とハイブリダイゼーション可能な塩基配列よりなるオリゴヌクレオチドの一部にリンカーを介して担体との結合部を有するもので、担体との結合部において担体表面に連結された構造を有するものを挙げることができる。なお、このような構成の場合における担体と結合部のオリゴヌクレオチドの分子内での位置は、所望とするハイブリダイゼーション反応を損なわない範囲内において特に限定されない。

【0025】本発明の方法が適用されるプローブ・アレ

イに採用されるプローブは、その使用目的に応じて、適宜選択されるものであるが、本発明の方法を好適に実施する上では、プローブとしては、DNA、RNA、cDNA（コンプリメンタリーDNA）、PNA、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、その他の核酸、オリゴペプチド、ポリペプチド、タンパク質、酵素、酵素に対する基質、抗体、抗体に対するエпитープ、抗原、ホルモン、ホルモンレセプター、リガンド、リガンドレセプター、オリゴ糖及びポリ糖から選択される少なくとも1種であることが好ましい。

【0026】本発明においては、これらのプローブの複数種を、それぞれ独立した領域、例えばドット状スポットとして担体表面（中空体や管状担体の内壁面の表面を含む）に固定したものをプローブ担体といい、所定の間隔で配列されたものをプローブ・アレイという。

【0027】一方、プローブは担体表面に結合可能な構造を有しており、担体上へのプローブの固定がこの結合可能な構造を介して行われていることが望ましい。その際、プローブが有する担体表面に結合可能な構造は、アミノ基、メルカプト基、カルボキシル基、水酸基、酸ハライド化物（ハロホルミル基； $-COX$ ）、ハライド化物（ $-X$ ）、アジリジン、マレイミド基、スクシイミド基、イソチオシアネート基、スルフォニルクロリド基（ $-SO_2Cl$ ）、アルデヒド基（ホルミル基； $-CHO$ ）、ヒドラジン及びヨウ化アセトアミドなどの有機官能基の少なくとも1種を導入する処理により形成されたものであることが好ましい。また、プローブ側の担体への結合に必要な構造に応じて、担体の表面に必要とされる処理を施してもよい。

【0028】以下、本発明の各実施形態について説明する。

（長尺状プローブ担体とその利用）本発明にかかる長尺状のプローブ担体は、長尺形状を有する基体の長手方向に2以上の異なるプローブが配置された領域を有するものである。この長尺形状としては、例えば、糸状、帯状（ベルト状）、紐状、管状または棒状などの形状を挙げることができる。長尺形状の基体としては、変形しない程度の剛性を有するものや、変形可能なもの、更には糸や紐のような定形状態を持たないものなど、所望の用途に応じて種々のものを用いることができる。このような基体は、例えば、ガラス、紙、各種樹脂などから構成することができる。

【0029】その一例を図1に示す。図1（A）は、糸や紐状の担体の一部を模式的に示したもので、糸状または紐状の担体1に異なるプローブの固定領域2-1～2-nが長手方向（軸）方向に配置されている。

【0030】図1（B）は、帯状基体1の一方の面に異なるプローブの固定領域2-1～2-nが配置されている状態を示す。なお、この帯状基体に設けられたプローブの固定領域は基体の材質によって一方の面のみに形成

されているものであってもよく、また、一方の面から他方の面に浸透した状態で形成されたものであってもよい。この常状担体を用いて形成されたプローブ担体は形状を保持できる剛性を有するものでも、変形可能なものでもよい。

【0031】一方、本発明にかかる長尺状プローブ担体は、所定の長さで切断された糸、紐、帯、チップなど切断片の形態として提供することもできる。更に、芯上に巻き取ってロール状や糸巻き状として提供し、連続的に巻き出して使用したり、適当な長さに切断した切断片として使用することもできる。

【0032】本発明にかかる長尺状プローブ担体は、その長手方向に対してプローブを含む液体を付与する手段を相対的に移動させながら液体を担体に付着させて製造することができる。このような液体の付与手段としては、種々のピペットやノズルの開口から液体を吐出する液体吐出装置を用いることができる。

【0033】図2に液体吐出装置を紐状基体に対して相対的に移動させながらプローブを含む液体を付与する工程の一例を示す。液体吐出装置3は、それぞれが異なるプローブを含む液体を吐出するノズルの開口3a-1～3a-nを有し、これらのノズルが担体の長手方向に沿って直線的に配置されている。なお、液体吐出装置3のノズル配列は、担体の長手方向と直行する方向に複数のノズル列を有し、必要に応じて、担体の長手方向と直行する方向での位置を変化させて担体上に位置するノズル列を交換できるようにすることで、より多くのノズルから多種のプローブ溶液を担体上に付与することが可能となる。図2に示す例では、液体吐出装置3に対して担体1が相対的に矢印方向に移動し、まず、ノズル開口3a-1から第1のプローブの液体が担体に付与され、プローブを含む液体の付着領域2-1が形成される。次に、ノズル3a-2～3a-4から順次異なるプローブを含む液体を吐出させて、液体の付着領域2-2～2-4を形成する。図2はノズル開口3a-4から液体を吐出した時点における状態を示すものである。更に、必要に応じて3a-nまで吐出を行なって、異なるプローブの付着領域2-nまで形成する。更に、このようなプローブを含む液体の担体への付与操作を繰り返すことにより、同じ構成のプローブ担体を多数連続的に形成することができる。

【0034】一方、担体が適当な剛性を有する切断片として提供される場合には、適当な支持部材、たとえばベルトコンベアーなどによって搬送して、液体吐出装置によるプローブを含む液体の付与を行なうことができる。

【0035】担体に付与された液体中のプローブが担体と結合反応を生じる形態を採る場合には、プローブを含む液体が担体に付与されてその付着領域が形成された状態でそこに付与されたプローブと担体との反応が開始され、プローブの固定領域がそこに形成される。プローブ

の担体への固定のための処理が必要な場合は、プローブを含む液体が付着した担体に固定のための処理を行ってプローブの固定領域を得ることができる。

【0036】担体の液体吐出装置への供給は、糸状担体、紐状担体あるいは帯状担体などにおいては芯上に巻き取った糸巻き状あるいはロール状の形態で提供し、ローラやガイドを組み合わせた移動手段によって連続的に巻き出して液体吐出装置に供給する形態が好適に利用できる。図3にそのような形態の一例を示す。ロール状で供給された糸状の担体1は、ローラ対やガイドローラなどによって移動経路を移動して液体吐出装置3の配置位置まで移動し、そこでプローブを含む液体の付与が行なわれる。ロールからの巻き出しは、ローラ対を適当な駆動手段で回転させることによって行うことができる。その際、ロールに適当なバックテンションをかけておくことで、基体にたるみが生じることを防ぐことができる。なお、ロールからの最初の巻き出しにはダミー部分を用意しておき、所定長のダミー部分が液体吐出装置の設置部分を通過した後に担体部分が送り込まれるようにしておくといよい。

【0037】プローブの固定領域がその長手方向に配置されたプローブ担体は、図3に示すように、巻き取りリール6aに巻き取ることで芯上に巻き取った糸巻き状あるいはロール状の製品として、あるいは適当な長さにカッター6bで切断した断片やチップ状の製品として供給することができる。

【0038】更に、ロールから巻き出された担体に液体吐出装置によってプローブを付与し、形成されたプローブ担体をロール状で回収する製造方法に適した形態としては、カセット内にロールを収納したものを挙げることができる。図4に、そのような構成のカセットを液体吐出装置を備えた製造装置にセットした状態を模式的に示す。このカセットは、筐体4内にロール状の担体の収納部5と巻き取りリール6と、各種のガイドローラとを有して構成されているものである。ロール状の担体1は製造装置側の駆動ローラ7及びリール6の回転駆動によってリール6に巻き取られることで移動し、筐体4の開口部8において液体吐出装置3からプローブを含む液体が付与される。プローブを含む液体が付与された部分は、必要に応じて、リール6方向への巻取りまでの経路内で、乾燥やプローブの固定化のための処理が筐体4に設けた他の開口部を介してカセットの外部から行なわれても良い。

【0039】リール6に巻き取られたプローブ担体は種々の形態で利用できる。例えば、カセットからリール上に巻き取られたロールの状態を取り出して製品としてもよいし、ロールから巻き出して所定の長さで切断して用いてもよい。更には、カセットをそのまま利用して、開口8を試料を含む液体の供給口として分析操作にそのまま利用してもよい。

【0040】なお、カセットに組み込む担体を帯状として、その表面に磁気記録層を形成しておくことで、プローブに関する情報、診断結果や各種の検査の測定結果などの磁気データ情報をこの磁気記録層に保存することもできる。

【0041】以上の構成を有する長尺形状のプローブ担体の具体例の一部を以下に示す。

(例1) 太さ0.1mmの紙紐を0.3質量%アガロース溶液(60℃に加温)に浸し、室温に放冷し、ゲル化させた。その後、液体吐出装置の液体収納部に8μmol濃度のプローブとしての異なる塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを含むBJプリンター用溶媒であるSGクリア溶液(水にグリセリン7.5質量%、尿素7.5質量%、チオジグリコール7.5質量%、アセチレノールEH(川村ファインケミカルズ製)1質量%を含有)の所定数を別々に充填し、紙紐を液体吐出装置のノズル開口の配列ラインに沿って移動させ、所定の部分にそれぞれの溶液を付着させて長手方向に異なるオリゴヌクレオチドが固定された領域が配置されたプローブ担体を得た。

(例2) 太さ0.1mmの紙紐のロールから紙紐を順次送り出し、まず、アガロース処理槽(0.3質量%アガロース溶液:60℃に加温)内を通過させた後に、室温に放冷し、紙紐に付着したアガロースをゲル化させた。このアガロースがゲル化した部分の紙紐を、液体吐出装置の液体収納部に8μmol濃度のプローブとしての異なる塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを含むSGクリア溶液の所定数を別々に充填した液体吐出装置のノズル開口の配列ラインに沿って移動させ、所定の部分にそれぞれの溶液を付着させて長手方向に異なるオリゴヌクレオチドが固定された領域が配置されたプローブ担体を得た。

(例3) 太さ0.1mmの紙紐のロールから紙紐を順次送り出し、液体吐出装置のノズル開口の配列ラインに沿って移動させ、0.3質量%アガロース溶液(溶融状態)と、8μmol濃度のプローブとしての異なる塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを含むSGクリア溶液の所定数を紙紐の所定位置に吐出させた。この液体吐出装置は、溶融した状態にあるアガロース溶液を充填した液体収納部と、各オリゴヌクレオチド溶液をそれぞれ個々に充填した液体収納部を有しており、アガロース溶液が付与され、付着したアガロースがゲル化した段階でオリゴヌクレオチドの溶液が付与されるように制御された。

【0042】なお、以上の紙紐への液体の付与操作においては、紙紐を回転させながら液体の付与を行うことで、所定領域内の紙紐の周壁の全面に液体を付与して、隣接するスポットの混合を防止するとともに、後述するプローブと試料中の標的物質との接触における接触効率を上げることができる。

(例4) ニトロセルロースメンブレンにプローブDNA

であるオリゴヌクレオチドを、図11に示すように、筒状に巻き込んだ際に軸方向に一列となるように固定した。次に、0.1mm直径のロッド（棒）の外周に、プローブDNAの固定領域が内側となるように巻き付け、固定する。それを180℃に加熱してDNAをメンブレン上に固定し、DNAが結合したロッド状のプローブ担体チップを得た。

【0043】なお、長尺状プローブ担体への試料の付与方法としては、長尺状プローブ担体1を、試料を含む液体9に浸漬する方法（例えば図5（A）及び（B）参照）、液体吐出装置3からプローブ担体1に試料を含む液体を付与する方法（例えば図5（C）参照）などを挙げることができる。

【0044】試料中に含まれる標的物質と担体に固定したプローブとの反応は、種々の方法でシグナル化して検出することができる。一般的な方法としては、センサーなどで検知可能な光学的なシグナルを発することのできる蛍光物質等の標識物質を用いる方法がある。

【0045】例えば、プローブ担体と試料とを接触させた後に、蛍光物質などの標識を施して標的物質とプローブとの反応を蛍光として取り出す場合には、長尺状のプローブ担体をセンサーなどの検知手段に対して相対的に移動させて各プローブ固定領域におけるプローブと標的物質との反応の有無を検出することができる。

【0046】例えば、剛性のある長尺状のチップとしてプローブ担体を形成した場合には、図6（A）に示すように適当な管10a内の通路を利用して、そこに試料と接触させてプローブと標的物質との反応を例えば蛍光として取り出すことが出来る状態にあるプローブ担体1a（以下測定用サンプルという）を先端から後端に順次検知手段10bでの検知領域を通過できるように移動させることで連続的な検出が可能となる。なお、管内には必要に応じて測定用サンプルに対して影響を及ぼさない適当な流体を流して検知領域における測定用サンプルの通過速度を制御することもできる。

【0047】また、図6（B）に示すように糸状や紐状のプローブ担体を用いた場合、測定時における移動方向の先端部に質量を付加する重りとなる部分1bを設けることで、先端から後端に向かって順に測定用サンプル1aに検知手段10bを配置した検出領域を通過させることができる。

【0048】なお、図6（A）及び（B）に示した例では、糸状あるいは紐状の測定用サンプル1aはその長手方向の軸を中心に回転することを考慮して、周壁の全面にプローブ担体が固定され、これに試料が接触されていることが好ましい。

【0049】一方、糸巻き状やロール状に測定用サンプル1aを回収し、必要に応じて保存した場合には、例えば、図6（C）に示すようにロール11から測定用サンプルを送り出して、検出手段10bを配置した検出領域

を通過させ、回収用のリール12に巻き取って回収する。この例の場合には、搬送ガイドなどによって搬送方向を規制することができるので、帯状の測定用サンプルを用いた際には、一方の面にプローブが固定されていても、その固定面を検知手段で検知できる方向に位置合わせすることができる。

【0050】更に、図4に示すカセットのロールの収容部に、プローブ担体と試料とを接触させ、プローブと標的物質との反応の有無を光学的に検知可能な状態としてある測定用サンプルのロールをセットし、巻き取りリール6で巻き取り操作を測定に必要なタイミングで行なって、開口部8を利用してセンサーなどの検知手段によって検出すべき反応の有無を光学的に測定することができる。

【0051】カセットを用いる場合における検出装置としては、筐体中に、前記測定用試料を巻き出しリール上に巻き取ったロールの収納部と、巻き出しリールから送り出された測定用試料を巻き取るための巻き取りリールと、収納部から該巻き取りリールまでの測定用試料の移動経路中に設けた開口と、を有するカセットの装着部と、装着部に装着されたカセットの巻き取りリールを駆動する駆動手段と、開口を介して該駆動手段によって移動経路中を移動する測定用試料のプローブ固定領域からの信号を検知可能な位置に検知手段を位置させる位置合せ手段と、を有する構成のものを挙げることができる。

【0052】糸巻き状又はロール状として担体を用いる場合には、例えば図7に示す検査用のシステムを提供することができる。この検査用システムは、糸巻き状またはロール状のプローブ担体13の収納部と、液体吐出装置によりプローブを含む液体を付与するプローブ付与部14と、乾燥処理やプローブの固定化のための処理を行うプローブ担体の仕上げ部15と、プローブ担体に分析すべき試料を付与する試料付与部16と、標識からのシグナルを検知できる状態に加工する標識処理部17と、標識からのシグナルを検知して担体1上のプローブ固定領域中でのプローブと試料中の標的物質との反応の有無を検出する検出部18とを、有する。なお、プローブ担体の製造を行なう部分A、試料を付与し、標識を機能しえる状態とする部分Bと、標識によるシグナルを検出する部分Cをそれぞれユニット化して、必要に応じてその2以上を組合わせてシステム化することも可能である。

【0053】なお、プローブを含む液体、試料などを担体に付与する際に液体吐出装置を用いる場合は、液体収納部と、これに接続する液体を吐出させるためのノズルと、ノズルからの液体の吐出のための液体吐出エネルギー発生手段と、を有する液体吐出部を、吐出させる液体の種類に応じた個数で配置した液体吐出装置を好適に用いることができる。液体吐出エネルギー発生手段としては、圧電方式、加熱による方式など種々の方式がある

が、それぞれが独立して設けられる必要のある多数の液体吐出部を高密度に配置する上では、熱エネルギーを発生し、液体を加熱して膜沸騰させ、その圧力でノズルの開口から液体を吐出させるヒーター素子を好適に用いることができる。更に、膜沸騰で生じた気泡がノズルの開口を介してから外気と連通する構造を有するものが好ましい。そのような液体吐出装置の液体吐出部の構成の一例を図8に示す。

【0054】図8において、10は絶縁膜、11は保護膜、12はノズル材、13はTa等から成る耐キャビテーション膜である。絶縁膜10は、シリコン基板を熱酸化して作成される熱酸化膜、CVDにより作成される、酸化膜、窒化膜、等いずれの膜でもよい。保護膜11は、CVDにより作成される、酸化膜、窒化膜、等いずれの膜でもよい。ノズル6、流路7、を形成しているノズル材12の形成は、あらかじめノズルおよび流路を有したノズル材を半導体基板に貼り付けても、フォトリソグラフィー技術を用い半導体プロセスの延長で形成しても良い。

【0055】特に、液体吐出装置がより大きな面積で作製される必要がある場合、ノズルおよび流路を有したノズル材を基板に貼り付ける方法では、ノズル材が大面積になるため貼り付け時のしわ、そり、位置ズレなどの問題があり、チップの作製が困難となるため、フォトリソグラフィー技術を用いて基板上にノズル材料を積層する製法が望まれる。フォトリソグラフィーを用いてノズルを形成する方法としては、例えば、特開昭62-264957号公報に記載される方法がある。

【0056】供給口7はシリコンの異方性エッチングにより作製され、図8に示したように、基板表面に対して、54.7°の角度で開口する。この供給口の形状は四角錐台の形状になる。例えば、シリコンウエハーをTMAH（水酸化テトラメチルアンモニウム）の22質量%溶液のようなエッチング液に浸して異方性ウエットエッチングを行うと、ウエハー両面でシリコンが露出した部分、すなわち、供給口の形状に従ってエッチングが進み、最後は両面からのエッチングがつながって貫通穴を形成する。

【0057】従来のプリンティング用のインクジェットヘッドでは基板裏面に接続されたインクタンクとの接続部からヒータ部へインクを導くことが供給口の主目的であるが、プローブ担体の製造用の液体吐出装置では、液体の吐出量の総量が少ないため供給口を液体のリザーバーとして用いることが可能である。

【0058】液体は、裏面の供給口8から基板表面に導かれ、流路7を通してノズル6まで導かれる。すなわち、供給口（液体リザーバー）、流路及びノズルによって基板を貫通する経路が形成されている。

【0059】ヒータの両端に電極配線（不図示）を介して電圧が印可されると、ヒータ近傍の液体が過熱され膜

発泡を起こし、液体が吐出される。

【0060】上記の液体吐出部の必要数を直線状に、あるいは平面状に配置して液体吐出装置を形成することができる。

【0061】本発明における液体吐出装置およびそれを用いたプローブ担体の製造装置の各構成要素には、プリント用のインクジェット記録方式、あるいはそれを採用したヘッドや記録装置で使用されているものから、本発明の目的に応じて適宜選択したもの、あるいは本発明の目的に応じて構造等を変更したものを選択して用いることができる。そのようなインクジェット記録方式についての一例としては、特にインクジェット記録方式の中でも、インク吐出を行わせるために利用されるエネルギーとして熱エネルギーを発生する手段（例えば電気熱変換体やレーザー光等）を備え、上記熱エネルギーによりインクの状態変化を生起させる方式の記録ヘッド、記録装置を挙げることができ、これらにおいて用いられた構成を利用することで優れた効果をもたらすものである。かかる方式によれば記録の高密度化、高精細化が達成できるからである。

【0062】その代表的な構成や原理については、例えば、米国特許第4723129号明細書、同第4740796号明細書に開示されている基本的な原理を用いて行うものが好ましい。この方式は所謂オンデマンド型、コンティニュアス型のいずれにも適用可能であるが、特に、オンデマンド型の場合には、液体（インク）が保持されているシートや液路に対応して配置されている電気熱変換体に、記録情報に対応して核沸騰を越える急速な温度上昇を与える少なくとも1つの駆動信号を印加することによって、電気熱変換体に熱エネルギーを発生せしめ、記録ヘッドの熱作用面に膜沸騰を生じさせて、結果的にこの駆動信号に一对一に対応した液体（インク）内の気泡を形成できるので有効である。この気泡の成長、収縮により吐出用開口を介して液体（インク）を吐出させて、少なくとも1つの滴を形成する。この駆動信号をパルス形状とすると、即時適切に気泡の成長収縮が行われるので、特に応答性に優れた液体（インク）の吐出が達成でき、より好ましい。このパルス形状の駆動信号としては、米国特許第4463359号明細書、同第4345262号明細書に記載されているようなものが適している。なお、上記熱作用面の温度上昇率に関する発明の米国特許第4313124号明細書に記載されている条件を採用すると、さらに優れた記録を行うことができる。

【0063】記録ヘッドの構成としては、上述の各明細書に開示されているような吐出口、液路、電気熱変換体の組合せ構成（直線状液流路または直角液流路）の他に熱作用部が屈曲する領域に配置されている構成を開示する米国特許第4558333号明細書、米国特許第4459600号明細書を用いた構成も本発明に含まれるも

のである。加えて、複数の電気熱変換体に対して、共通するスリットを電気熱変換体の吐出部とする構成を開示する特開昭59-123670号公報や熱エネルギーの圧力波を吸収する開孔を吐出部に対応させる構成を開示する特開昭59-138461号公報に基いた構成としても本発明の効果は有効である。すなわち、記録ヘッドの形態がどのようなものであっても、本発明によれば記録を確実に効率よく行うことができるようになるからである。

【0064】さらに、記録装置が記録できる記録媒体の最大幅に対応した長さを有するフルラインタイプの記録ヘッドに対しても本発明は有効に適用できる。そのような記録ヘッドとしては、複数記録ヘッドの組合せによってその長さを満たす構成や、一体的に形成された1個の記録ヘッドとしての構成のいずれでもよい。

【0065】加えて、シリアルタイプのものでも、装置本体に固定された記録ヘッド、あるいは装置本体に装着されることで装置本体との電気的な接続や装置本体からのインクの供給が可能になる交換自在のチップタイプの記録ヘッド、あるいは記録ヘッド自体に一体的にインクタンクが設けられたカートリッジタイプの記録ヘッドを用いた場合にも本発明は有効である。

【0066】また、記録装置の構成として、記録ヘッドの吐出回復手段、予備的な補助手段等を付加することは本発明の効果を一層安定できるので、好ましいものである。これらを具体的に挙げれば、記録ヘッドに対してのキャッピング手段、クリーニング手段、加圧或は吸引手段、電気熱変換体或はこれとは別の加熱素子或はこれらの組み合わせを用いて加熱を行う予備加熱手段、記録とは別の吐出を行なう予備吐出手段を挙げることができる。

【0067】上述した各インクに対して最も有効なものは、上述した膜沸騰方式を実行するものである。

【0068】(管状プローブ担体とその利用) 本発明にかかるプローブ担体の他の態様は、少なくとも1部が透光性の管状部材の内部の中空部に管状部材の軸方向に異なるプローブの固定領域が配置された構成を有する。この管状部材の内部にプローブ固定領域を配した構成としては、例えば、管状部材の内壁面にプローブの固定領域を形成した構成、管状部材の中空部に先に説明した長尺状プローブ担体を挿入した構成などを挙げることができる。図9(a)は管状部材の軸方向の内壁面にプローブ担体の固定領域2-1~2-nを配置した例を示し、図9(b)は、管状部材内の長尺状のプローブ担体を挿入した構成を示す。

【0069】このような管状プローブ担体の製造方法としては、例えば、(1)管状に加工可能な透光性の基材にプローブを含む液体を付与してプローブの固定領域を形成し、それを管状に加工する方法、(2)板状の透光性基材上にプローブを含む液体を付与してプローブの固

定領域を形成し、それをロール状に巻いて管状に加工する方法、(3)板状や帯状の基材の表面に溝をつけ、溝内にプローブの固定領域を形成してから透光性の覆いを被覆して管状のプローブ担体を得る方法などを挙げることができる。

【0070】(1)の方法は、DNAの安定な領域において溶融加工可能なガラス基材の所定部に、異なるプローブの複数を固定した固定領域を配置し、これを管状に加工してプローブ担体を得る方法である。

【0071】(2)の方法は、管状に加工された際のプローブの固定領域の配置に基づいて板状部材の表面にプローブの固定領域を形成し、これをロール状に巻いてプローブ担体を得る方法である。例えば、ニトロセルロースメンブレンにプローブDNAであるオリゴヌクレオチドを図12に示すように固定する。次に、0.1mm直径のロッド(棒)の外周に、プローブDNAの固定領域が内側となるように巻き付け、固定する。それを180℃に加熱してDNAをメンブレン上に固定し、DNAが結合したロッド状のプローブ担体チップを得る。

【0072】(3)の方法は、図10(a)及び(b)に示すように、板状等の適当な基材1の所定面に溝1cを形成し、そこにプローブの固定領域2を配置した後、蓋部材1dを接着して管状部材の中空部1eを形成する方法である。

【0073】なお、(3)の溝を作成してから覆いを被覆する方法の場合に用いる基材は、覆いに透光性の材料を用いるので、透光性であっても透光性でなくてもよい。ただし、多い以外の部分を用いたプローブと標的物質との反応の有無に基づくシグナルを検知する場合は基材も透光性であることが好ましい。

【0074】透光性の基材としては、各種の樹脂やガラスからなるものを用いることができる。

【0075】管状部材の内径は、必要に応じて選択することができる。例えば1mm以下とすることで、内容積を減少させて使用する試料の量を低減させることができる。

【0076】管状プローブ担体の軸方向に垂直な断面における内壁形状は、円形に限定される種々の形状とすることができる。

【0077】以上の構成を有する管状プローブ担体を用いた標的物質の有無を検出すべき試料との接触は、管状部材の管内に試料を含む液体をポンプなどを用いて通して各プローブ固定領域と接触させることにより行われる。更に、標識の付与や洗浄を、管状部材内に各処理に必要な成分を含む液体を順次通過させることで行う。次に、標識を利用して管状部材の内部から透光性の部分から外側に放射される光学的なシグナルを管状部材の軸方向に相対的に検知手段を移動させて検知し、試料中の標的物質の有無を判定する。

【0078】この管状部材を用いる場合は、管状部材の

内径を小さくすることで、試料を含む液体や各種処理のための試薬の使用量を大幅に低減することができる。また、標識からのシグナルの読み取りも、検知手段および管状プローブ担体の少なくとも一方を移動させて直線的に行なうことができ、検出操作の大幅な効率化を図ることができる。

【0079】

【発明の効果】本発明によれば、製造や試料分析のための各種工程での取扱い性が向上し、製造コストの低減も可能であるDNAアレイなどの新規な形態のプローブ担体、その製造方法、それを用いた標的物質の方法及びそのための装置を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】(A)及び(B)は長尺形状のプローブ担体の構造を示す図である。

【図2】紐状の基体に液体噴射装置からプローブを含む液体を付与してプローブ固定領域を配置する工程を説明する為の図である。

【図3】基体をロールとして供給したプローブ担体の製造方法を説明するための図である。

【図4】カセットの形態で基体を供給したプローブ担体

の製造方法を説明するための図である。

【図5】長尺形状のプローブ担体に試料を接触させる方法を示す図であり、(a)は浸漬する方法、(b)は連続的に試料を含む溶液に基体を通過させる方法、(c)は液体吐出装置によって試料を含む液体を付与する方法をそれぞれ示す。

【図6】(a)～(c)はそれぞれ標識からのシグナルを検知する工程を示す図である。

【図7】長尺形状のプローブ担体の製造工程を示す図である。

【図8】液体吐出装置の構成を示す図である。

【図9】(a)及び(b)は管状部材の内部を利用したプローブ担体の構成を示す図である。

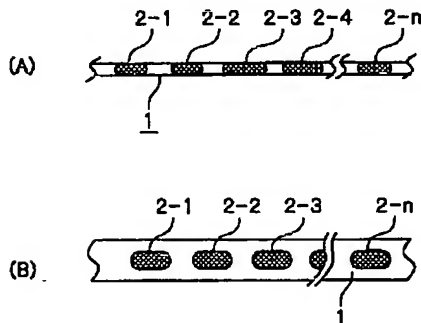
【図10】(a)及び(b)は板状部材の表面に形成した溝を利用して管状部材の内部構造を形成したプローブ担体の構成を示す図である。

【図11】ロッド上に転写するプローブ固定領域を示す図である。

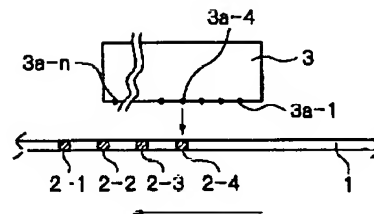
【符号の説明】

- 1 長尺形状基体
- 2 プローブ固定領域

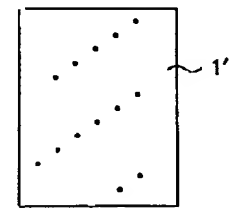
【図1】



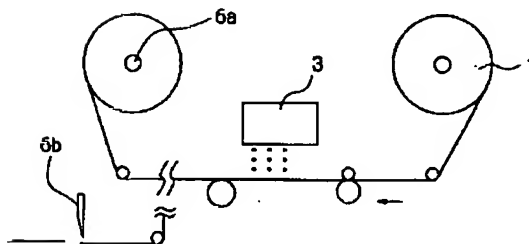
【図2】



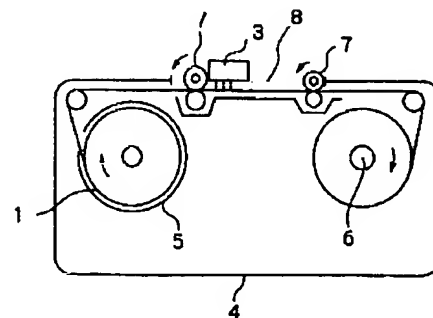
【図11】



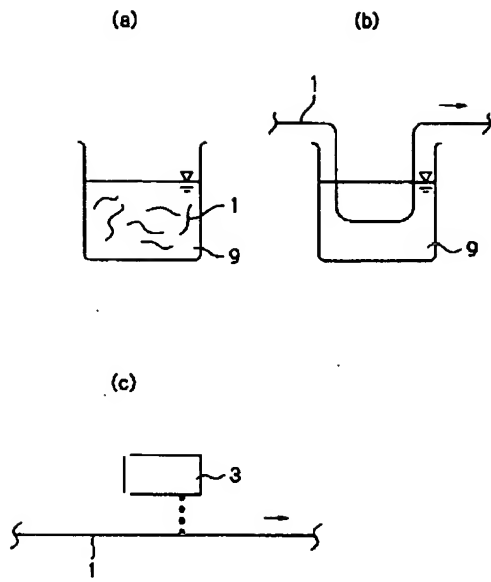
【図3】



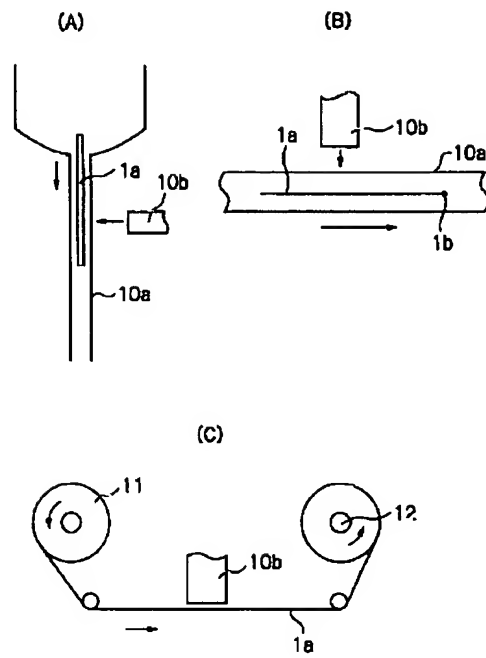
【図4】



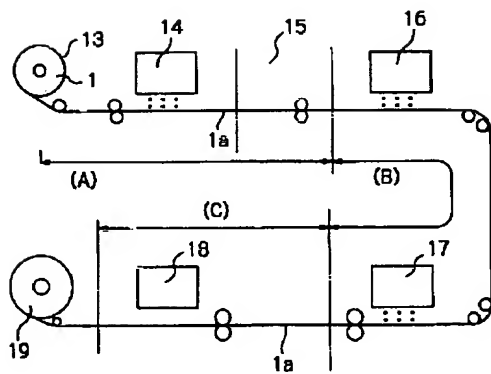
【図 5】



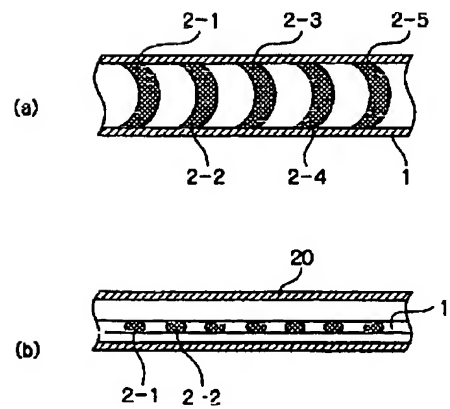
【図 6】



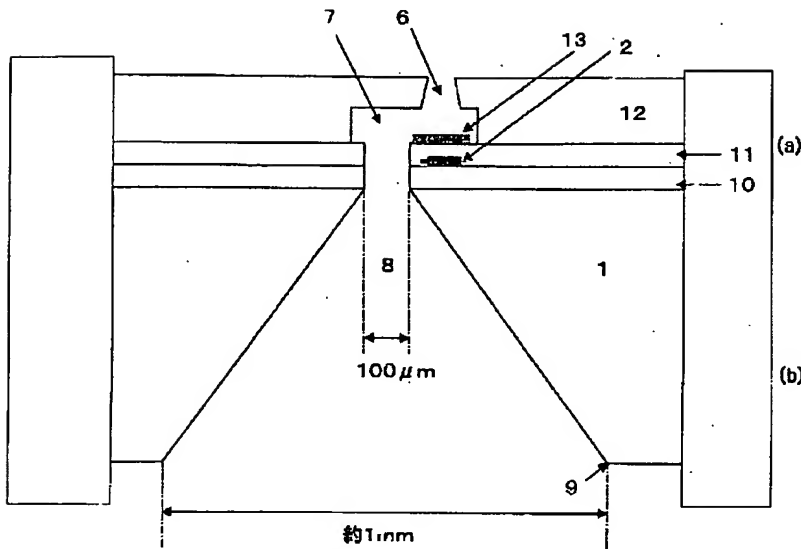
【図 7】



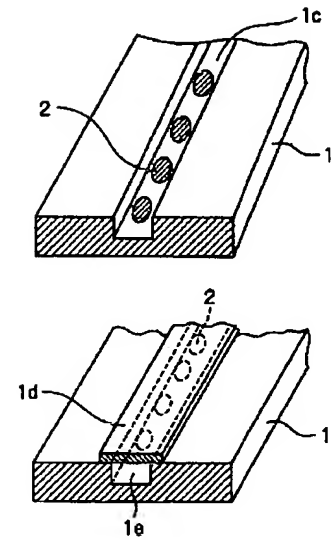
【図 9】



【図8】



【図10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
G 0 1 N 37/00	1 0 2	G 0 1 N 37/00	1 0 3
	1 0 3	33/53	M
// G 0 1 N 33/53		33/566	
33/566		C 1 2 N 15/00	F

(72)発明者 御橋 直人
 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤ
 ノン株式会社内

Fターム(参考) 2G042 AA01 BD19 FB05 HA02 HA07
 2G058 AA09 CC12 EA11 ED19 GA02
 4B024 AA11 AA19 CA01 CA04 CA09
 CA11 HA12
 4B029 AA07 AA23 BB20 CC03 FA15
 4B063 QA01 QA05 QA19 QQ42 QQ52
 QR32 QR35 QR56 QR82 QS03
 QS34 QX02

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.